

**NOUVELLE FORME GALENIQUE D'ADMINISTRATION DE LA VINCAMINE
ET DE SES DERIVES, SON PROCEDE DE PREPARATION ET
MEDICAMENTS COMPRENANT CETTE NOUVELLE FORME**

Publication number: FR2313915 (A1)

Publication date: 1977-01-07

Inventor(s):

Applicant(s): CORNEILLE GILBERT [FR]

Classification:


- **International:** A61K9/50; A61K31/475; C07D461/00; A61K9/50; A61K31/475;
C07D461/00; (IPC1-7): C07D519/04; A61K9/30; A61K31/435

- **European:** A61K9/50K2; A61K31/475; C07D461/00

Application number: FR19760001947 19760126

Priority number(s): FR19760001947 19760126

Also published as:

 FR2313915 (B1)

Abstract not available for FR 2313915 (A1)

Data supplied from the esp@cenet database — Worldwide



Europäisches
Patentamt
European Patent
Office
Office européen
des brevets

Description of FR2313915

Print

Copy

Contact Us

Close

Result Page

Notice: This translation is produced by an automated process; it is intended only to make the technical content of the original document sufficiently clear in the target language. This service is not a replacement for professional translation services. The esp@cenet® Terms and Conditions of use are also applicable to the use of the translation tool and the results derived therefrom.

Present I.a invention is relative with a new galenical form of administration of the vincamine and its derivatives, with the method of preparation of this new form like to medicaments including/understanding this new form.

As it is known it, the complaints of origin cérébrovasculaire occupy in neurology a considerable place, that it was vagisse of hemorrhagic accidents or circulatory insufficiency. The treatment of the ischemic accidents makes call with the vasodilator ones, whose papaverin constituted a conventional example for a long time. Since a certain number of years the vincamine which constitutes major alkaloid of Vinca Minor, plant of the family of Apocynacées (small periwinkle) is used advantageously in all the symptomatic manifestations of the cerebral circulatory insufficiency.

The vincamine represented by formula I
EMI1.1

have, indeed, a double mechanism of action and exerts its properties with a double cerebral level - it is an elective cerebral vasodilator and allows the heart lioration of cerebral circulation and the increase of the contribution out of oxygen and glucose - it has a metabolic feedforward of order also on the neuron, by increasing its capacity of fixing and of use of oxygen.

The administration of the vincamine such as it is practised currently comprises two substantial disadvantages.

First of all, after each administration (and current posology envisages approximately 6 taken per day), there is a sudden increase of the plasmatic rate, followed by such a rapid fall all. The organism is thus subjected to a succession of on-and under-proportionings.

Moreover, and although the activity of the pendent brain the period of sleep is less substantial, it is indispensable that an active principle such as the vincamine, of which the purpose is to increase the cerebral circulatory flow and the load factor of oxygen and glucose by the neuron, can act regularly.

The present invention is consequently given for purpose providing for new galenical forms of administration with Vincamine and its derivatives, which answer better the needs of practical that the forms of administration conventional before known, especially in what they ensure the release of the vincamine of a regular manner, gradual and programmed in time, it. who allows the diffusion of the medicament at a speed constant and pendent of long periods and this for the taken daily ones of 2 units only.

▲ top The present invention has as an object new a formeretard of administration of the vincamine and its derivatives, characterized in that it is consisted microgranules with three concentric layers: a first inner layer consisted one excipient inert, a second median layer made up Pt the vincamine and/or its derivatives and a third outer layer consisted one excipient active forming an envelope including/understanding of the micropores, functioning like a dialysing membrane.

Following a beneficial embodiment of new the according form-delay to the invention, the inner layer of excipient inert is formed of at least two taken components in the group which includes/understands saccharose, the starch, the stearic acid, lactose and talc.

Following another beneficial embodiment of new the according form-delay to the invention, the outer layer of excipient active is formed of at least two taken components in the group which includes/understands polymeric natural and/or the synthetic following ones: gelatine, the Arabic gum, the shellac, the cellulose acétophtalate, ethylcellulose, the polyoxyéthylèneglycol, the copolymer styrene-acrylonitrile, methacrylates, polyvinylpyrrolidone.

Following a beneficial provision of this embodiment, the outer layer of excipient active is formed of polyvinylpyrrolidone (30 to 45%), of methacrylate (40 to 60%) and of shellac (10 to 20%).

The principle of operation of the envelope forming the dialysing membrane is the following one: initially the outer medium passes through the membrane, then in the second time, it occurs a dilution and a solubilization of the active principle forming the intermediate layer and, finally, in the third time, the solution thus obtained passes through the membrane. It results from it that by choosing the size of the microgranules, the physicochemical constitution of the membrane, the chemical characteristics of the components of excipient active, the surface of the membrane as well as the diameter of the micropores, one obtains the desired throughput speed of the vincamine through the membrane, therefore leaving, iton can program the release of the active principle in time.

The present invention also has as an object a method of preparation of the according microgranules to the invention, characterized in that during a first step one prepares of the neutral microgranules made up only by excipient inert, in what during a second step a certain quantity of these neutral microgranules is coated with active principle in several times by successive layers and in what during a third step, the microgranules coated with the active principle, are coated in one or more time with excipient active.

Suivant.un beneficial embodiment of the according process to the present invention, front each operation of coating the microgranules dried, are filtered and homogenized.

Following another beneficial embodiment of the according process to the present invention, a quantity of neutral microgranules not coated is mixed and incorporated in proportions wanted with microgranules active with three concentric layers in order to obtain an in theory active precise predetermined title.

The present invention has also as an object of the medicaments including/understanding the new galenical form of administration of the vincamine and its derivatives such as organic or inorganic salts, N-oxides of vincamine, amides, esters, etc...

In addition to the provisions which precede, the invention still includes/understands other provisions, which will arise from the description which will follow.

The present invention particularly aims a new galenical form of administration of the vincamine and/or its derivatives, and particularly an according form-delay with the provisions which have been just described; it also aims a method of preparation of this new form-delay and the own means to the bringing in work of this process as well as the use of medicaments including/understanding this new form, into therapeutic.

The invention will be described in a more detailed way in the additional description which will follow, which refers to examples of bringing in work, like with tests and controls carried out on the new according galenical form with the invention, in particular of the pharmacokinetic studies.

It must be of course, however, that these examples, tests, measurements and controls are given only as illustration of the object of the invention of which they do not constitute in any manner a limitation.

1. - EXAMPLE OF PREPARATION

One granulates of the starch, sugar and the stearic acid, then one filters and one places the grains in a turbine which one makes lengthily turn so as to make the grains else spherical. One filters again and one dry with the drying oven.

One takes a certain quantity of these micro-grains, one wets them with ethanol, then one coats them out of turbine with the vincamine. One adds a small quantity of talc and stearic acid to facilitate coating. The grains are then dried in a drying oven with ventilation.

This operation of coating is started again several times by successive layers, with sifting and drying out of drying oven with ventilation between each layer.

▲ top

When coating by Vincamine is finished, one pulverizes an alcoholic shellac solution and of polyvinylpyrrolidone, then one supplements coating with an acetone solution the polymeric methacrylic ones. The microgranules are dried then pendent 2 to 4 days in a drying oven with ventilation. One carries out then titration in vincamine of the microgranules active and one incorporates, while mixing carefully not to deteriorate the coating of the microgranules active, the quantity necessary of neutral granules, not coated to arrive at a final title of the mixture of 30 Mg of vincamine for 230 Mg of microgranules. One carries out the distribution in gélules then, each gélule containing 230 Mg of microgranules.

2. - EXAMPLE OF FORMULA DE EkBRICATION FOR 100 000 GELURES

Microgranules active

Vincamine: 3 kg

Saccharose, starch, stearic acid, lactose,
talc, shellac, polyvinylpyrrolidone,

polymeric methacrylic: 17,980 kg Micranules neutral
 Saccharose, starch
 Stearic acid: 2,020 kg
 23,000 kg Adjuvants of manufacture
 Distilled water, Methanol with 950, acetone.

MEASUREMENT OF 1A DIMENSION OF the PORES Of the DIALYSING MEMBRANE

The dimension of the pores of the outer envelope consisted excipient active is selected so as to ensure the release of the vincamine in accordance with the diagram hereafter - 1st hour: less release with 40% - 4th hour: less release with 75% - 8th hour: great release with 75%

These controls are carried out under else determined conditions, which reproduce the conditions met in the organism.

Thus the release per 1st hour is tested with an artificial gastric juice with pH 1,5 and at the end of this first hour, gastric juice is replaced and the microgranules are plunged in an artificial intestinal juice with pH 7,2.

Each manufacture of microgranules is thus constantly controlled and consequently modified coating. The apparatus used makes it possible to maintain an agitation constant and a temperature ranging between 36,50C and 37,50C.

TESTS PHRMCOLOGIQUES

These pharmacological tests related especially to the pharmacokinetic one at the man, in the purpose comparing the plasmatic and urinary rates in fonction~du time of a conventional vincamine of the trade and a vincamine-delay with gradual, according release with the invention.

Proportionings were carried out on a molecule of
 Tritiated Vincamine (H3) like indicated on the formula It
 EMI6.1
 where) X represents tritium.

The pharmacokinetic study was centered on the study of two parameters of adsorption: plasmatic rates and urinary excretion. It related to five subjects: two subjects have received the conventional form and three subjects have received the form-delay with gradual, according release with the invention. The radioactivity managed by taken of 30 Mg of Vincamine was 57,54 XCI.

The control of the radioactivity was carried out according to time - for blood controls: there are determined the radioactive one quickly in plasma, red blood corpuscles, the hémoglobine and fixing on proteins; - for controls of the urinary excretion: one has determined radioactivity of urinary flow as well as the quantity total tity of radioactivity excreted in the urine in 36 hours

TABLE I
 PLASMATIC RATE IN BLOOD
 EMI7.1

<Tb> <SEP> HOURS

<Tb> Rate <SEP> plasmatic <SEP> G <SEP> <SEP> Vincamine <SEP> conventional <SEP> <SEP> Vincamine <SEP> according

<Tb> <SEP> I <SEP> <SEP> F <SEP> I <SEP>

<Tb> <SEP> <SEP> (average) <SEP> with <SEP> (average)

<Tb> Rate <SEP> plasmatic <SEP> 1,5 <SEP> 3

<Tb> <SEP> maximum

<Tb> 50 <SEP> % <SEP> <SEP> rate <SEP> plas: <SEP>

<Tb> <SEP> 4 <SEP> 5,5

<Tb> <SEP> matic <SEP> maximum

<Tb> matic <SEP> maximum

<Tb> -----T-----T----- <SEP>

▲ top <Tb> 33 <SEP> % <SEP> <SEP> rate <SEP> plas-l <SEP> 5 <SEP>

<Tb> <SEP> 5,5 <SEP> 7,5

<Tb> matic <SEP> maximum <SEP> L <SEP>

<Tb> <SEP> I <SEP> I

<Tb> ----- <SEP>

<Tb>

The maximum plasmatic rate is thus reached in 3 hours for the vincamine-delay with gradual release according with the invention, instead of one hour and half for the conventional vincamine of the trade. It is noted also that the plasmatic rate with the vincamine with gradual release is to 50% of the initial rate 1. 30 later that that of the conventional vincamine and to 33% two hours later.

The heights of the plasmatic peaks, after administration of vincamine, expressed in disintegrations per minute and millilitre (DPM/ml) are summarized in Table II.

TABLE II
EM17.2

<Tb> <SEP> DPM/ml
 <Tb> Subjects <SEP> J <SEP> Vincamine <SEP> conventional <SEP> I <SEP> Vincamine-delay <SEP> idiot
 <Tb> <SEP> J <SEP> <SEP> trade <SEP> J <SEP> <SEP> form <SEP> with <SEP> the invention
 <Tb> <SEP>
 <Tb> NR <SEP> 1 <SEP> F <SEP> 1,750 <SEP>
 <Tb> NR <SEP> 2 <SEP> J <SEP> 1 <SEP> 1,740
 <Tb> NR <SEP> 3 <SEP> I <SEP> , <SEP> 1,460
 <Tb> <SEP> I <SEP> I
 <Tb> <SEP>
 <Tb> <SEP> T <SEP>
 <Tb> NR <SEP> 4 <SEP> 2,610 <SEP> I <SEP>
 <Tb> NR <SEP> 5 <SEP> 1 <SEP> 2,500
 <Tb>

Table II watch that the plasmatic peak of the conventional vincamine of the trade is much higher (+ 55%) that that of the vincamine-delay with gradual release, according with the invention.

URINARY EXCRETION

The urinary excretion is independent pH and urinary flow, and the kinetic characteristics of urinary elimination are in tuning with them plasmatic results: one notes as well as the peak of maximum excretion is after located for the conventional vincamine trade approximately 1.30 the taken oral one, while for the vincamine-delay with according gradual release with the invention, it is after located approximately 3 hours the taken one.

It results from the description which precedes that, whatever the modes of bringing in work, realization and from applying adopted, one obtains a new galenical form of administration of the vincamine and his derivatives presenting the benefit to ensure the release of the vincamine of a manner regular and programmed in time and this of an independent manner of the conditions to which are subjected the microgranules managed, in particular the temperature, the pH and the enzymatic composition of the medium. The new according galenical form with the invention thus ensures the benefit to present a curve of release of the invariable active principle of one diseased at the other one so that the quantity of the medicament bringing at the disposal of the organism is superposable, not only of one taken other, but also of one diseased with the other one. This new galenical form is thus particularly indicated for - any pilot functional symptomatology of an insufficiency circulatory cerebral (cephalgias, giddinesses, holes of me moire); - acute vascular cerebral accidents - after-effects of cranial traumatism; - cochlés-vestibular disorders and continuations of interven tions- surgical in ORL - ophthalmology: rétinoopathies - traumatism of the bottom of the eye.

As that arises by what precedes, the invention does not limit itself by no means to those of its modes of bringing in work, of realization and of applying which have been just described in a expliciterelle way embraces some, on the contrary, all the alternatives which can come to mind from the technician in the matter, without écar- for the third time of the frame, nor of the range, of the present invention.

▲ top

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication :

2 313 915

(A n'utiliser que pour les
commandes de reproduction).

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 76 01947

(54) Nouvelle forme galénique d'administration de la vincamine et de ses dérivés, son procédé de préparation et médicaments comprenant cette nouvelle forme.

(51) Classification internationale (Int. Cl.²). A 61 K 9/30, 31/435//C 07 D 519/04.

(22) Date de dépôt 26 janvier 1976, à 11 h 24 mn.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée :

(41) Date de la mise à la disposition du public de la demande B.O.P.I. — «Listes» n. 1 du 7-1-1977.

(71) Déposant : CORNEILLE Gilbert, résidant en France.

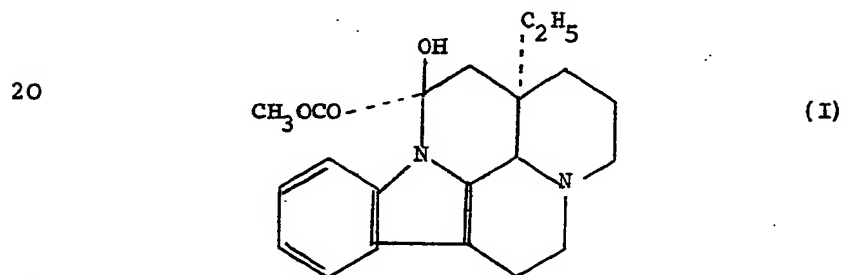
(72) Invention de :

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Cabinet Ores, 1, rue Moncey, 75009 Paris.

La présente invention est relative à une nouvelle forme galénique d'administration de la vincamine et de ses dérivés, au procédé de préparation de cette nouvelle forme ainsi qu'à des médicaments comprenant cette nouvelle forme.

5 Comme on le sait, les affections d'origine cérébro-vasculaire occupent en neurologie une place considérable, qu'il s'agisse d'accidents hémorragiques ou d'insuffisance circulatoire. Le traitement des accidents ischémiques fait appel à des vaso-dilatateurs, dont la papavérine constituait pen-
10 dant longtemps un exemple classique. Depuis un certain nombre d'années la vincamine qui constitue l'alcaloïde majeur de la Vinca Minor, plante de la famille des Apocynacées (petite pervenche) est utilisée avantageusement dans toutes les manifestations symptomatiques de l'insuffisance circulatoire cérébrale.
15 La vincamine représentée par la formule I :



possède, en effet, un double mécanisme d'action et exerce ses propriétés à un double niveau cérébral :

- elle est un vasodilatateur cérébral électif et permet l'amélioration de la circulation cérébrale et l'augmentation de
30 l'apport en oxygène et en glucose ;
- elle possède également une action directe d'ordre métabolique sur le neurone, en accroissant son pouvoir de fixation et d'utilisation de l'oxygène.

L'administration de la vincamine telle qu'elle est pra-
35 tiquée actuellement comporte deux inconvénients importants.

Tout d'abord, après chaque administration (et la poso-
logie actuelle prévoit environ 6 prises par jour), il y a une brusque augmentation du taux plasmatique, suivie d'une baisse
40 tout aussi rapide. L'organisme est ainsi soumis à une succes-
sion de sur-et de sous-dosages.

De plus, et bien que l'activité du cerveau pendant la période de sommeil soit moins importante, il est indispensable qu'un principe actif tel que la vincamine, dont le but est d'augmenter le débit circulatoire cérébral et le coefficient d'utilisation de l'oxygène et du glucose par le neurone, puisse agir de façon constante.

La présente invention s'est en conséquence donné pour but de pourvoir à de nouvelles formes galéniques d'administration de la Vincamine et de ses dérivés, qui répondent mieux aux nécessités de la pratique que les formes d'administration classiques antérieurement connues, notamment en ce qu'elles assurent la libération de la vincamine d'une manière régulière, progressive et programmée dans le temps, ce qui permet la diffusion du médicament à une vitesse constante et pendant de longues périodes et ceci pour des prises quotidiennes de 2 unités seulement.

La présente invention a pour objet une nouvelle forme-retard d'administration de la vincamine et de ses dérivés, caractérisée en ce qu'elle est constituée par des microgranules à trois couches concentriques : une première couche intérieure constituée par un excipient inerte, une deuxième couche médiane constituée par la vincamine et/ou ses dérivés et une troisième couche extérieure constituée par un excipient actif formant une enveloppe comprenant des micropores, fonctionnant comme une membrane dialysante.

Suivant un mode de réalisation avantageux de la nouvelle forme-retard conforme à l'invention, la couche intérieure d'excipient inerte est formée d'au moins deux composants pris dans le groupe qui comprend le saccharose, l'amidon, l'acide stéarique, le lactose et le talc.

Suivant un autre mode de réalisation avantageux de la nouvelle forme-retard conforme à l'invention, la couche extérieure d'excipient actif est formée d'au moins deux composants pris dans le groupe qui comprend les polymères naturels et/ou synthétiques suivants : la gélatine, la gomme arabique, la gomme laque, l'acétophtalate de cellulose, l'éthylcellulose, le polyoxyéthylèneglycol, le copolymère styrène-acrylonitrile, les méthacrylates, la polyvinylpyrrolidone.

Suivant une disposition avantageuse de ce mode de réalisation, la couche extérieure d'excipient actif est formée de

polyvinylpyrrolidone (30 à 45 %), de méthacrylate (40 à 60 %) et de gomme laque (10 à 20 %).

Le principe de fonctionnement de l'enveloppe formant la membrane dialysante est le suivant : dans un premier temps le milieu extérieur passe à travers la membrane, ensuite dans un deuxième temps, il se produit une dilution et une solubilisation du principe actif formant la couche intermédiaire et, enfin, dans un troisième temps, la solution ainsi obtenue passe à travers la membrane. Il en résulte qu'en choisissant la grosseur des microgranules, la constitution physico-chimique de la membrane, les caractéristiques chimiques des constituants de l'excipient actif, la surface de la membrane ainsi que le diamètre des micropores, l'on obtient la vitesse de passage désirée de la vincamine à travers la membrane, donc partant, l'on peut programmer la libération du principe actif dans le temps.

La présente invention a également pour objet un procédé de préparation des microgranules conformes à l'invention, caractérisé en ce qu'au cours d'une première étape l'on prépare des microgranules neutres constitués uniquement par l'excipient inerte, en ce qu'au cours d'une deuxième étape une certaine quantité de ces microgranules neutres est enrobée de principe actif en plusieurs fois par couches successives et en ce qu'au cours d'une troisième étape, les microgranules enrobés du principe actif, sont enrobés en une ou plusieurs fois d'excipient actif.

Suivant un mode de réalisation avantageux du procédé conforme à la présente invention, avant chaque opération d'enrobage les microgranules sont séchés, tamisés et homogénéisés.

Suivant un autre mode de réalisation avantageux du procédé conforme à la présente invention, une quantité de microgranules neutres non enrobés est mélangée et incorporée en proportions voulues à des microgranules actifs à trois couches concentriques afin d'obtenir un titre prédéterminé précis en principe actif.

La présente invention a également pour objet des médicaments comprenant la nouvelle forme galénique d'administration de la vincamine et de ses dérivés tels que les sels organiques ou minéraux, les N-oxydes de vincamine, les amides, les esters, etc...

Outre les dispositions qui précèdent, l'invention comprend encore d'autres dispositions, qui ressortiront de la description qui va suivre.

La présente invention vise particulièrement une nouvelle forme galénique d'administration de la vincamine et/ou de ses dérivés, et plus particulièrement une forme-retard conforme aux dispositions qui viennent d'être décrites ; elle vise également un procédé de préparation de cette nouvelle forme-retard et les moyens propres à la mise en oeuvre de ce procédé ainsi que l'utilisation de médicaments comprenant cette nouvelle forme, en thérapeutique.

L'invention sera décrite de façon plus détaillée dans le complément de description qui va suivre qui se réfère à des exemples de mise en oeuvre, ainsi qu'à des tests et contrôles effectués sur la nouvelle forme galénique conforme à l'invention, en particulier des études pharmacocinétiques.

Il doit être bien entendu, toutefois, que ces exemples, tests, mesures et contrôles sont donnés uniquement à titre d'illustration de l'objet de l'invention dont ils ne constituent en aucune manière une limitation.

1.- EXEMPLE DE PREPARATION

On granule de l'amidon, du sucre et de l'acide stéarique, puis on tamise et on place les grains dans une turbine que l'on fait tourner longuement de manière à rendre les grains bien sphériques. On tamise à nouveau et on sèche à l'étuve.

On prélève une certaine quantité de ces micro-grains, on les mouille avec de l'alcool éthylique, puis on les enrobe en turbine avec la vincamine. On ajoute une petite quantité de talc et de l'acide stéarique pour faciliter l'enrobage. Les grains sont ensuite séchés dans une étuve à ventilation.

Cette opération d'enrobage est recommencée plusieurs fois par couches successives, avec tamisage et séchage en étuve à ventilation entre chaque couche.

Lorsque l'enrobage par la Vincamine est terminé, on pulvérise une solution alcoolique de gomme laque et de polyvinylpyrrolidone, ensuite on complète l'enrobage avec une solution acétonique de polymères méthacryliques. Les microgranules sont séchés ensuite pendant 2 à 4 jours dans une étuve à ventilation. On procède ensuite au titrage en Vincamine des microgranules actifs et on incorpore, en mélangeant soigneusement pour ne pas altérer l'enrobage des microgranules actifs, la quantité nécessaire de granules neutres, non enrobés pour arriver à un titre final du mélange de 30 mg de vincamine pour

230 mg de microgranules.

On procède ensuite à la répartition en gélules, chaque gélule contenant 230 mg de microgranules.

2. - EXEMPLE DE FORMULE DE FABRICATION POUR 100.000 GELULES

5 Microgranules actifs :

| | |
|---|-------------|
| Vincamine | : 3 kg |
| Saccharose, amidon, acide stéarique, lactose, talc, gomme laque, polyvinylpyrrolidone, polymères méthacryliques | : 17,980 kg |

10 Microgranules neutres :

| | |
|--------------------|------------|
| Saccharose, amidon | |
| Acide stéarique | : 2,020 kg |
| | ----- |
| | 23,000 kg |

15 Adjuvants de fabrication :

Eau distillée, éthanol à 95°, acétone.

MESURE DE LA DIMENSION DES PORES DE LA MEMBRANE DIALYSANTE

La dimension des pores de l'enveloppe extérieure constituée par l'excipient actif est choisie de manière à assurer

20 la libération de la vincamine conformément au schéma ci-après :

- 1ère heure : libération inférieure à 40 %
- 4ème heure : libération inférieure à 75 %
- 8ème heure : libération supérieure à 75 %

25 Ces contrôles sont effectués dans des conditions bien déterminées, qui reproduisent les conditions rencontrées dans l'organisme.

Ainsi la libération à la 1ère heure est testée avec un suc gastrique artificiel à pH 1,5 et au terme de cette première heure, le suc gastrique est remplacé et les microgranules sont

30 plongés dans un suc intestinal artificiel à pH 7,2.

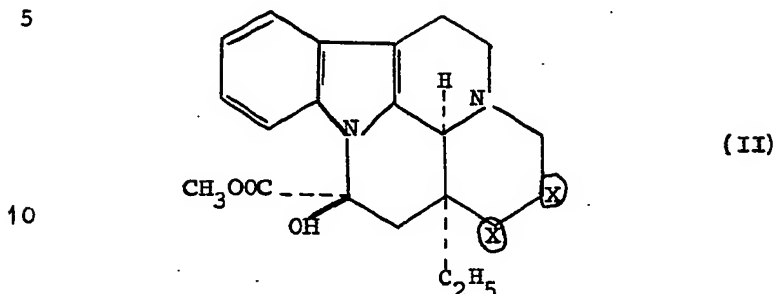
Chaque fabrication de microgranules est ainsi constamment contrôlée et l'enrobage modifié en conséquence. L'appareil utilisé permet de maintenir une agitation constante et une température comprise entre 36,5°C et 37,5°C.

35 ESSAIS PHARMACOLOGIQUES

Ces essais pharmacologiques ont porté surtout sur la pharmacocinétique chez l'homme, dans le but de comparer les taux plasmatiques et urinaires en fonction du temps d'une vincamine usuelle du commerce et d'une vincamine-retard à libération progressive, conforme à l'invention.

40

Les dosages ont été effectués sur une molécule de Vincamine tritiée (H_3) comme indiqué sur la formule II :



où (X) représente le tritium.

L'étude pharmacocinétique a été axée sur l'étude de deux
 15 paramètres d'adsorption : taux plasmatiques et excrétion urinaire. Elle a porté sur cinq sujets : deux sujets ont reçu la forme usuelle et trois sujets ont reçu la forme-retard à libération progressive, conforme à l'invention. La radio-activité administrée par prise de 30 mg de Vincamine était de
 20 57,54 μ Ci.

Le contrôle de la radio-activité a été effectué en fonction du temps :

- pour les contrôles sanguins : on a déterminé la radio-activité dans le plasma, dans les hématies, dans l'hémoglobine et la fixation sur les protéines ;
- 25 - pour les contrôles de l'excrétion urinaire : on a déterminé la radio-activité du flux urinaire ainsi que la quantité totale de radioactivité excrétée dans l'urine en 36 heures.

TABLEAU I

TAUX PLASMATIQUE DANS LE SANG

| | Taux plasmatique | HEURES | |
|----|----------------------------------|---|--|
| | | Vincamine usuelle du commerce (moyenne) | Vincamine conforme à l'invention (moyenne) |
| 5 | Taux plasmatique | | |
| | Taux plasmatique maximum | 1,5 | 3 |
| 10 | 50 % du taux plasmatique maximum | 4 | 5,5 |
| 15 | 33 % du taux plasmatique maximum | 5,5 | 7,5 |

Le taux plasmatique maximum est donc atteint en 3 heures pour la vincamine-retard à libération progressive conforme à l'invention, au lieu d'une heure et demie pour la vincamine usuelle du commerce. On constate également que le taux plasmatique avec la vincamine à libération progressive se trouve à 50 % du taux initial 1 h 30 plus tard que celui de la vincamine usuelle et à 33 % deux heures plus tard.

Les hauteurs des pics plasmatiques, après administration de vincamine, exprimées en désintégrations par minute et par millilitre (DPM/ml) sont résumées dans le Tableau II.

TABLEAU II

| | Sujets | DPM/ml | |
|----|--------|----------------------------------|---|
| | | Vincamine usuelle du commerce | Vincamine-retard conforme à l'invention |
| 30 | N° 1 | | 1,750 |
| | N° 2 | | 1,740 |
| | N° 3 | | 1,460 |
| 35 | N° 4 | 2,610 | |
| | N° 5 | 2,500 | |

Le Tableau II montre que le pic plasmatique de la vincamine usuelle du commerce est beaucoup plus élevé (+ 55 %) que

celui de la vincamine-retard à libération progressive, conforme à l'invention.

EXCRETION URINAIRE

L'excrétion urinaire est indépendante du pH et du flux urinaire, et les caractéristiques cinétiques de l'élimination urinaire sont en accord avec les résultats plasmatiques : on constate ainsi que le pic d'excrétion maximale se situe pour la vincamine usuelle du commerce environ 1 h 30 après la prise orale, tandis que pour la vincamine-retard à libération progressive conforme à l'invention, il se situe environ 3 heures après la prise.

Il résulte de la description qui précède que, quels que soient les modes de mise en oeuvre, de réalisation et d'application adoptés, l'on obtient une nouvelle forme galénique d'administration de la vincamine et de ses dérivés présentant l'avantage d'assurer la libération de la vincamine d'une manière régulière et programmée dans le temps et ceci d'une manière indépendante des conditions auxquelles sont soumis les microgranules administrés, en particulier la température, le pH et la composition enzymatique du milieu. La nouvelle forme galénique conforme à l'invention assure ainsi l'avantage de présenter une courbe de libération du principe actif invariable d'un malade à l'autre en sorte que la quantité du médicament mise à la disposition de l'organisme est superposable, non seulement d'une prise à l'autre, mais également d'un malade à l'autre. Cette nouvelle forme galénique se trouve donc particulièrement indiquée pour :

- toute symptomatologie fonctionnelle témoin d'une insuffisance circulatoire cérébrale (céphalées, vertiges, trous de mémoire.....) ;
- les accidents cérébraux vasculaires aigus ;
- les séquelles de traumatismes crâniens ;
- les troubles cochléo-vestibulaires et les suites d'interventions chirurgicales en ORL ;
- l'ophtalmologie : rétinopathies - traumatismes du fond de l'oeil.

Ainsi que cela ressort de ce qui précède, l'invention ne se limite nullement à ceux de ses modes de mise en oeuvre, de réalisation et d'application qui viennent d'être décrits de façon plus explicite; elle en embrasse, au contraire, toutes les variantes qui peuvent venir à l'esprit du technicien en la matière, sans s'écarter du cadre, ni de la portée, de la présente invention.

REVENDICATIONS

1°- Nouvelle forme galénique de la vincamine et/ou de ses dérivés, caractérisée en ce qu'elle est constituée par des microgranules à trois couches concentriques : une première couche
5 intérieure constituée par un excipient inerte, formée d'au moins deux composants choisis dans le groupe qui comprend le saccharose, l'amidon, l'acide stéarique, le lactose et le talc, une deuxième couche médiane constituée par la vincamine et/ou ses dérivés, et une troisième couche extérieure constituée par un excipient actif
10 formant une enveloppe comprenant des micropores, formée d'au moins deux composants pris dans le groupe qui comprend les polymères naturels et/ou synthétiques suivants : la gélatine, la gomme arabique, la gomme laque, l'acétophtalate de cellulose, l'éthylcellulose, le polyoxyéthylèneglycol, le copolymère styrène-acrylonitrile, les méthacrylates, la polyvinylpyrrolidone.
15

2°- Nouvelle forme galénique de la vincamine et/ou de ses dérivés selon la Revendication 1, caractérisée en ce que la couche extérieure d'excipient actif est formée de polyvinylpyrrolidone (30 à 45 %) de méthacrylate (40 à 60 %) et de gomme laque (10 à 20 %).
20

3°- Procédé de préparation de la nouvelle forme galénique de la vincamine et/ou de ses dérivés selon l'une quelconque des Revendications 1 et 2, caractérisé en ce qu'au cours d'une première étape l'on prépare des microgranules neutres essentiel-
25 lement constitués par un excipient inerte, en ce qu'au cours d'une deuxième étape une certaine quantité de ces microgranules neutres est enrobée de principe actif en plusieurs fois par couches successives et en ce qu'au cours d'une troisième étape les microgranules enrobés du principe actif sont enrobés en une ou plusieurs fois d'excipient actif.
30

4°- Procédé selon la Revendication 3, caractérisé en ce que avant chaque opération d'enrobage, les microgranules sont séchés, tamisés et homogénéisés.

5°- Procédé selon les Revendications 3 et 4, caractérisé
35 en ce qu'une certaine quantité de microgranules neutres non enrobés est mélangée et incorporée en proportions voulues à des microgranules actifs à trois couches concentriques afin d'obtenir un titre prédéterminé, précis, en principe actif.

6°- Médicaments caractérisés en ce qu'ils comprennent
40 la nouvelle forme galénique d'administration de la vincamine

et/ou de ses dérivés selon l'une quelconque des Revendications 1 et 2.

7°- Médicaments selon la Revendication 6, caractérisés en ce qu'ils se présentent sous forme de gélules, de comprimés, 5 de suppositoires, de sirops, de granulés ou de poudre.